



(19) **SU**⁽¹¹⁾

841 264⁽¹³⁾ **A1**

(51) Int. Cl.⁶

C 07 D 209/12, A 61 K 31/405

STATE COMMITTEE
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2885346/04, 20.02.1980

(46) Date of publication: 10.11.1995

(71) Applicant:
Nauchno-issledovatel'skij institut
farmakologii AMN SSSR

(72) Inventor: Morozov I.S.,
Novikova N.N., Silenko I.D., Nerobkova
L.N., Zagorevskij V.A.

(54) AMIDE-2-OXO-1-INDOLINEACETIC ACID POSSESSING ANTICONVULSIVE ACTIVITY

S U 8 4 1 2 6 4 A 1

S U 8 4 1 2 6 4 A 1



(19) SU⁽¹¹⁾

841 264⁽¹³⁾ A1

(51) МПК⁶

C 07 D 209/12, A 61 K 31/405

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ
СССР

(21), (22) Заявка: 2885346/04, 20.02.1980

(46) Дата публикации: 10.11.1995

(56) Ссылки: Машковский М.Д. Лекарственные
средства. -1977, т. I, с. 144.

(71) Заявитель:

Научно-исследовательский институт
фармакологии АМН СССР

(72) Изобретатель: Морозов И.С.,

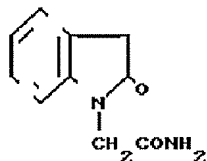
Новикова Н.Н., Силенко И.Д., Неробкова
Л.Н., Загоревский В.А.

(54) АМИД-2-ОКСО-1-ИНДОЛИНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ
АКТИВНОСТЬЮ

S U 8 4 1 2 6 4 A 1

S U 8 4 1 2 6 4 A 1

Предлагается новое химическое соединение амид 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты формулы



обладающее

противосудорожным действием.

Известно использование в качестве противосудорожных препаратов 3-метил-1-морфолинометил-3-фенилпирроли дин-2,5-диона (морфолеп).

Целью изобретения является расширение арсенала средств воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается соединением указанной формулы, которое может быть получено взаимодействием этилового эфира 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты с аммиаком.

Пример. Амид 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты (I).

Суспензию 7,3 г (0,033 моль) этилового эфира 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты в 112 мл 25%-ного водного раствора аммиака перемешивают при комнатной температуре (при этом реакционная масса изменяет свой внешний вид, но твердая фаза остается) в течение 3,5 ч. Реакционную смесь фильтруют, осадок с фильтра отделяют и кристаллизуют из воды. Получают 5 г (79%) амида 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты, т.пл. 237-238,5 °С.

Найдено, С 63,08; Н 5,29; N 14,73.

$C_{10}H_{10}N_2O_2$ (мол.м. 190,2 (190 масс-спектрометрически).

Вычислено, С 62,90; Н 5,27; N 14,83. R 0,14 (ТСХ, нейтральная Al_2O_3 , IV степень активности, элюент-хлороформ).

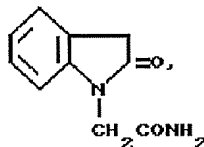
Биологическую активность амида 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты исследовали на белых беспородных мышах по тестам антагонизма с действием максимального электрошока, судорожного действия коразола, пикротоксина и никотина, подавления вызванной агрессивности ("драка" мышей при электростимуляции через электродный пол), тесту "вращающегося стержня", "залезания на сетку" (влияние на

моторную координацию) и ориентировочное поведение, кроме того, исследовали острую суточную активность общепринятыми способами. Расчет средних эффективных доз велся по Личфильду и Вилкоксоу. Эффекты нового соединения сравнивали с эффективностью известного противосудорожного средства морфолепа как прототипа.

Полученные результаты представлены в табл. 1. Из данных таблицы следует, что соединение I обладает выраженным противосудорожным действием по тесту антагонизма с максимальным электрошоком, превосходя по активности морфолеп. В то же время соединение I обладает низкой токсичностью и проявляет нейродепримирующее действие в значительно больших дозах, чем морфолеп. В табл. 2 представлена сравнительная активность исследуемого соединения по тесту максимального электрошока с эффектом известных противосудорожных средств и их токсичность по литературным данным. Представленные данные свидетельствуют о преимуществах нового соединения перед известными противосудорожными средствами. Для более полной оценки фармакологического действия амида 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты было исследование его действие на развитие электрофизиологических проявлений кобальтовой эпилепсии при имплантации кобальта в моторную кору крыс и отведении биоэлектрической активности от коры и гиппокампа. Исследуемое соединение в дозе 20 мг/кг внутрибрюшинно через 15 мин после введения вызывало угнетение эпилептиформных разрядов в коре и гиппокампа.

Формула изобретения:

Амид 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты формулы



обладающий противосудорожной активностью.

Т а б л и ц а 1

Сравнительная эффективность амида 2-оксо-1-индолинуксусной кислоты и морфолепа
(ЕД₅₀ с доверительным интервалом при Р = 0,01)

Тест	Амид 2-оксо-1-индолин- уксусной кислоты	Морфолеп
Максимальный электрошок	14,8 (11,4-19,2)	55 (48-63)
Антагонизм с коразолом	99 (73,5-120)	65 (42-88)
Антагонизм с пикротоксином	152 (94-271)	100 (78-122)
Антагонизм с никотином	198 (69-575)	82 (73-91)
Подавление вызванной агрессии	300 (136-660)	120 (97-143)
Залезание на сетку	820 (780-860)	50 (20-80)
Вращающийся стержень	1540 (1100-2156)	270 (263-287)
Острая суточная токсичность	7900 (6430-9600)	480 (472-488)

Т а б л и ц а 2

Литературные данные по ряду противосудорожных препаратов

Препарат	ЕД ₅₀ по тесту максимального элект- рошока, мг/кг	ЛД ₅₀ , мг/кг
Гексамидин	13(8,4-20,2) (мыши, внутрь)	1120 (950-1320) (мыши, внутрь)
Дифенин	15 (мыши, вн/брюшинно)	960 (мыши, вн/брюшинно)
Фенобарбитал	15,5 (12,8-18,8) (мыши, вн/брюшинно)	240 (мыши, вн/брюшинно)
Хлоракон	100-150 (крысы, внутрь)	765 (мыши, вн/брюшинно)
Хлордiazепоксид	95 (мыши, вн/брюшинно)	205 (мыши, вн/брюшинно)
Мепробамат	205 (186-255) (мыши, вн/брюшинно)	880 (793-885) (мыши, вн/брюшинно)
Фенакон	282 (мыши, вн/брюшинно)	765 (мыши, вн/брюшинно)